

501/485

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
24 juillet 2003 (24.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 03/059324 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61K 9/16,  
9/14, 9/72

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR03/00102

(22) Date de dépôt international :  
14 janvier 2003 (14.01.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/00427 15 janvier 2002 (15.01.2002) FR

(71) Déposants et

(72) Inventeurs : LARHRIB, El Hassane [FR/FR]; 342, rue  
de Chêne Houpline, F-59200 Tourcoing (FR). CHUK-  
WUEMEKA OKPALA, Joseph [GB/GB]; Flat 1, 18  
Huskisson Street, Liverpool L87LR (GB).

(74) Mandataire : DUTHOIT, Michel; Conseil en Propriété  
Industrielle, c/o Bureau Duthoit Legros Associés, 96/98,  
boulevard Carnot, Boîte postale 105, F-59027 Lille Cedex  
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR),  
brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD OF PRODUCING HOLLOW, MICROPOROUS PARTICLES WHICH ARE INTENDED, IN PARTICULAR, TO BE INHALED

(54) Titre : PROCEDE DE FABRICATION DE PARTICULES MICRO-POREUSES CREUSES, NOTAMMENT DESTINEES A ETRE INHALEES



(57) Abstract: The invention relates to a method of producing hollow, microporous particles which are intended, in particular, to be inhaled or for any other application. The inventive method consists in: providing a composition, in a given form, comprising at least one active principle and at least one blowing agent; cooling the aforementioned composition to below the solidification point of said at least one blowing agent so as to increase the volume of the given form and to create ruptures in the surface and/or in all of said given form, thereby enabling the structure of the hollow, microporous particle to be obtained; and removing all or part of said at least one blowing agent.

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de fabrication de particules microporeuses creuses, notamment destinées à être inhalées ou tout autre application, dans lequel : on prévoit une composition, sous une forme donnée, comprenant au moins un principe actif et au moins un agent d'expansion, on refroidit ladite composition en-dessous du point de solidification dudit au moins un agent d'ex-

pansion de manière à accroître le volume de la forme donnée et de créer des ruptures au niveau de la surface et/ou de la totalité de ladite forme donnée permettant d'obtenir la structure de la particule micro-poreuse creuse, on évacue tout ou partie dudit au moins un agent d'expansion.

BEST AVAILABLE COPY

WO 03/059324 A1



*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

TITRE : Procédé de fabrication de particules micro-poreuses creuses, notamment destinées à être inhalées.

La présente invention concerne un procédé de fabrication de particules microporeuses creuses, notamment destinées à être inhalées, ainsi  
5 que lesdites particules microporeuses creuses obtenues par la mise en œuvre du procédé.

Bien que plus spécialement développée pour obtenir des particules microporeuses creuses destinées à être inhalées, la présente invention n'est en aucun cas limitée à une telle application, et bien au contraire  
10 pourra trouver son application dans tous les domaines dans lesquels il est avantageux de mettre en œuvre de telles particules microporeuses creuses, quelles que soient les voies d'administration ou leur utilisation.

L'invention concerne en outre un dispositif d'inhalation comportant les particules microporeuses creuses obtenues par la mise en  
15 œuvre du procédé.

Dans l'industrie pharmaceutique, il est connu depuis un certain nombre d'années des poudres contenant des particules à inhaler par un patient. Ces poudres constituées desdites particules contiennent différentes substances telles que des principes actifs, destinés à traiter différents types de  
20 maladies, et parmi celles-ci les maladies respiratoires.

Généralement, dans ce cas, l'inhalation des particules doit permettre le dépôt desdites particules au niveau des bronches et/ou des poumons. Cela étant, compte tenu de la nature des particules connues jusqu'alors soit celles-ci étaient trop denses et se déposaient avant la zone de  
25 dépôt adéquate, et par exemple dans la bouche ou dans la gorge voire dans le dispositif d'inhalation, soit on utilisait des particules légères, permettant d'atteindre cette fois la zone à traiter, mais pas sans poser des difficultés d'écoulement inhérentes à leurs caractéristiques structurelles et aux forces de cohésion entre particules.

30 Pour remédier à ces inconvénients, il a été proposé des particules microporeuses creuses. Celles-ci présentent, en effet, le double

avantage d'envisager d'une part une densité faible, permettant de faciliter leur aspiration et la diffusion des micro-particules au niveau de zones éloignées de la bouche, et d'autre part, une surface élevée permettant une meilleure réactivité des particules avec la surface à traiter, ainsi qu'un meilleur écoulement.

Ces particules microporeuses creuses connues sont généralement fabriquées à partir d'un mélange de principes actifs et d'un agent permettant un refroidissement brutal, ledit mélange étant projeté sous forme de gouttelettes sur un intermédiaire froid. Les gouttelettes gelées sont ensuite lyophilisées et séchées permettant d'évacuer le solvant et créant ainsi les particules microporeuses.

Cela étant, de tels procédés de fabrication connus présentent différents inconvénients, et notamment, nécessitent la mise en œuvre de deux étapes successives, incluant obligatoirement une lyophilisation engendrant un processus long et cher. En outre, cela ne permet pas toujours facilement et économiquement de dépasser certaines limites au niveau de la densité et de la surface desdites particules.

De plus, ces procédés nécessitent des étapes difficiles à mettre en œuvre, la porosité des particules étant en effet obtenue par sublimation du solvant durant le procédé de refroidissement/séchage par lyophilisation.

La présente invention a pour but de proposer un procédé de fabrication de particules microporeuses creuses, notamment destinées à être inhalées ou tout autre application, qui pallie les inconvénients précités, et permet de fabriquer des particules microporeuses creuses présentant une très faible densité et une surface spécifique élevée.

Un autre but de la présente invention est de proposer un procédé de fabrication de particules microporeuses creuses, notamment destinées à être inhalées ou tout autre application, simplifié qui permet un bon contrôle des caractéristiques physiques desdites particules microporeuses creuses, et qui soit économique à mettre en œuvre ainsi qu'une transposition

industrielle facile.

Un autre but de la présente invention est de proposer un médicament, destiné à être administré par inhalation, notamment pour le traitement des maladies respiratoires, ainsi qu'un dispositif d'inhalation  
5 correspondant, qui soient particulièrement adaptés et efficaces. En outre, selon la présente invention, il est tout à fait envisageable de prévoir des particules adaptées constituées jusqu'à 100 % de produit actif.

D'autres buts et avantages de la présente invention apparaîtront au cours de la description qui va suivre qui n'est donnée qu'à titre  
10 indicatif et qui n'a pas pour but de la limiter.

Selon l'invention, le procédé de fabrication des particules microporeuses creuses, notamment destinées à être inhalées ou tout autre application, est caractérisé en ce que :

- on projette une composition, sous une forme donnée,  
15 comprenant au moins un principe actif et au moins un agent d'expansion,
- on refroidit ladite composition en dessous du point de solidification dudit au moins un agent d'expansion, de manière à accroître le volume de la forme donnée et de créer des ruptures au niveau de la surface et/ou de la totalité de ladite forme donnée, permettant d'obtenir la structure de  
20 la particule micro-poreuse creuse,
- on évacue tout ou partie dudit au moins un agent d'expansion.

Par ailleurs, les particules microporeuses creuses, obtenues selon l'invention, présentent des particules de taille allant de 0,1  $\mu\text{m}$  jusqu'à  
25 2000  $\mu\text{m}$  et de densité de poudre comprise entre 0,4  $\text{g/cm}^3$  et 0,0001  $\text{g/cm}^3$ .

De plus, selon l'invention, on utilise lesdites micro-particules pour l'obtention d'un médicament, destiné à être administré par inhalation, notamment pour le traitement des maladies respiratoires. Toutefois, il est à remarquer qu'il pourra être administré par toutes voies traditionnelles.

30 L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description suivante, accompagnée des dessins en annexe qui en font partie intégrante et

parmi lesquels :

- la figure 1 est une vue d'un premier type de 100 % produit actif, sous une forme initiale micronisée, mis en œuvre dans le procédé de la présente invention,

5                   - la figure 2 représente un exemple de particules microporeuses creuses, conformes à l'invention, réalisées à partir dudit 100% produit actif micronisé illustré à la figure 1, selon un premier mode opératoire,

10                   - la figure 3 représente un second exemple de particules microporeuses creuses, conformes à l'invention, obtenues à partir dudit 100% produit actif micronisé illustré à la figure 1, selon un second mode opératoire,

                  - la figure 4 représente un troisième exemple de particules microporeuses creuses, conformes à l'invention, obtenues à partir du produit actif micronisé illustré à la figure 1, combiné avec un excipient, selon ledit premier mode opératoire,

15                   - la figure 5 représente une vue d'un autre 100% produit actif, sous une forme initiale micronisée, mis en œuvre selon le procédé de la présente invention,

20                   - la figure 6 représente une vue des particules microporeuses creuses obtenues à partir dudit autre produit actif représenté à la figure 4, combiné avec un excipient.

25                   La présente invention concerne un procédé de fabrication de particules microporeuses creuses telles qu'illustrées aux figures 2, 3, 4 ou 6, notamment destinées à être inhalées, dans lequel on prévoit une composition sous une forme donnée, telle qu'illustrée aux figures 1 ou 5, comprenant au moins un principe actif et au moins un agent d'expansion.

                  A ce sujet, par « principe actif », il faut entendre tout produit ou substance de caractéristiques données ayant un effet déterminé, recherché et souhaité.

30                   Selon un mode de réalisation de l'invention, on projette ladite composition notamment par une atomisation, sous forme de gouttelettes de caractéristiques dimensionnelles données.

Cette atomisation peut être réalisée par tout moyen connu de l'homme de l'art, et notamment à l'aide de moyens pneumatiques, ultrasoniques, pressurisés, de buses, d'atomiseurs rotatifs, de moyens de soufflage, de générateurs à rotation élevée, de dispositifs de spray, d'aiguilles  
5 à jauge ou d'un sèche-cheveux.

En se reportant plus particulièrement aux figures 2 et 3, on a constaté que la distance d'atomisation, pour une même dite composition, modifie la structure finale de la particule micro-poreuse creuse obtenue.

Pour la figure 2, l'atomisation a été effectuée à environ 70 cm  
10 de l'élément intermédiaire de refroidissement, décrit ci-dessous plus en détail, alors que pour la figure 3, la distance d'atomisation n'est que de 10 cm.

Il est important de souligner à ce niveau que les petits traits blancs figurant en bas de chaque représentation des figures 1, 2, 4, 5 et 6 correspondent à une distance de 1  $\mu\text{m}$ , et 10  $\mu\text{m}$  pour la figure 3.

15 D'autres paramètres d'atomisation sont également importants, à titre d'exemple, une augmentation de la pression d'atomisation entraîne la production de gouttelettes d'une taille plus réduite, de même que le débit du liquide atomisé.

Le gaz d'atomisation est de manière avantageuse choisi parmi  
20 le groupe consistant notamment en dioxyde de carbone, nitrogène, argon, oxygène, air et mélange de ces derniers. Cela étant, d'autres gaz peuvent également être envisagés, et notamment les gaz inertes.

Comme indiqué plus haut, ladite composition comprend au moins un principe actif et au moins un agent d'expansion. Ledit au moins  
25 principe actif est destiné, par exemple, à un usage thérapeutique, prophylactique ou même de diagnostic. Il existe évidemment un nombre très important de principes actifs pouvant être utilisés par inhalation.

Cela étant, certains principes actifs sont plus adaptés à ce type d'utilisation et parmi ceux-ci, à titre non limitatif, les principes actifs choisis  
30 dans le groupe consistant en protéines, lipides, acides nucléiques, peptides à chaîne courte, corticostéroïdes, médicaments anti-inflammatoires,

analgésiques, agents néo-plastiques, antitussifs, bronchodilatateurs, diurétiques, anti-colinergiques, hormones, préparations anginales, anti-allergiques, anti-infections, antihistaminiques, agents antituberculeux, protéines thérapeutiques et peptides.

5 Plus précisément, on pourra également utiliser comme principe actif dans les anti-inflammatoires les composés suivants : béclo-méthasone, betaméthasone, fluticasone, flunisolide, budesonide, dexaméthasone, tipredane, acétonide triamcinolone.

10 Parmi les antitussifs, on pourra notamment citer le composé noscarpine.

Parmi les bronchodilatateurs, on pourra citer les composés ephedrine, adrenaline, fenoterol, formoterol, isoprenaline, metaproterenol, phenylephrine, phenylpropanolamine, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, formoterol, terbutaline, isoetharine, tulobuterol, 15 orciprenaline, ou (-)-4-amino-3,5-dichloro- $\alpha$ [[[6-[2-(pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzenemethanol.

Parmi les diurétiques, on pourra notamment utiliser l'amiloride. Parmi les anticholinergiques, on pourra citer les composants suivants : ipratropium, bromide d'ipratropium, atropine, oxitropium ou bromide 20 d'oxitropium.

Parmi les hormones, on pourra citer notamment la cortisone, l'hydrocortisone ou prednisolone.

Parmi les xanthines, on pourra citer notamment l'aminophylline, le theophyllinate de choline, le theophyllinate de lysine ou 25 theophylline.

Parmi les analgésiques, on pourra citer notamment les composés suivants : codéïnes, dihydromorphine, ergotamine, fentanyl ou morphine.

Parmi les préparations anginales, on pourra citer le diltiazem.

30 Parmi les anti-allergiques, on pourra citer le cromoglycate, ketotifen ou nedocromyl.



Parmi les anti-infectieux, on pourra citer les composés suivants : cephalosporine, peniciline, streptomycine, sulphonamides, tetracyclines ou pentamidines.

5 Parmi les antihistaminiques, on pourra notamment citer la methapyrilene.

Parmi les agents antinéoplastiques, on pourra citer la bleomycine, carboplatine, methotrexate, adriamycine, amphotericine B.

Parmi les agents antituberculeux, on pourra citer notamment l'isoniazide ou ethambutol.

10 Enfin, parmi les protéines thérapeutiques et peptides, on pourra citer l'insuline, le glucagon, le prostaglandine, les leukotrienes ainsi que leurs activateurs et inhibiteurs comprenant la prostacycline (epoprostanol) et les prostaglandines E<sub>1</sub> et E<sub>2</sub>.

15 D'une manière générale, on pourra utiliser tout autre type d'agent, devant être délivré notamment par inhalation, dans un but prophylactique, thérapeutique ou de diagnostic.

20 Par ailleurs, lesdits principes actifs pourront être utilisés sous la forme de sels tels que métal alcaly, sel addition d'acide ou d'éther tel que ether d'alkyl inférieur ou de solvate tel que les hydrates de manière à optimiser l'activité et/ou la stabilité desdits principes actifs. Selon un mode préféré de réalisation, ledit principe actif est choisi parmi le groupe des anti-inflammatoires ou des bronchodilatateurs. Plus particulièrement, les principes actifs préférés sont le béclométasone dipropionate et le sulfate de salbutamol.

25 Dans un autre mode de réalisation de l'invention, on pourra également utiliser des nutriments et notamment à titre d'exemple parmi ceux-ci les rétinoïdes tels que all-cis retinoic acid, 13-trans rétinoic acid et autres, vitamines A ainsi que les dérivés de bétacarotène, les vitamines D, E, K, les précurseurs insolubles dans l'eau ainsi que leurs dérivés.

30 Ledit au moins un agent d'expansion est constitué à partir d'un liquide ou gaz dont le volume après refroidissement en dessous du point de solidification est supérieur à celui occupé à l'état liquide ou gazeux. Il est

également préférable d'utiliser comme agent d'expansion des solvants présentant en plus d'un coefficient d'expansion, des propriétés volatiles importantes.

En effet, lors de la projection, il est intéressant que l'agent  
5 d'expansion soit volatil de manière à s'évaporer de la surface des gouttelettes lors de ladite projection.

Là encore, de nombreux solvants peuvent être utilisés comme agents d'expansion, parmi ceux-ci, citons à titre d'exemple non limitatif les chlorofluorocarbones tels que perfluorocarbones, tels que perfluoro-  
10 octylbromides, fréon, solvants exotiques tels que hexafluoro-isopropanol, hexafluorides, hexafluorocyclobutanes, réfrigérants fluorocarbonés tels que dichlorodifluorométhane, perfluoropropane, CF<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>F<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>6</sub>, anesthésiques à inhaler tels que halothane, enflurane, isoflurane, methoxyflurane, sevoflurane, hydrofluoroalcane, tels que HFA-134a, HFA-227,  
15 cétones, tels qu'acétones, alcools tels que éthanol, alcools butyls tertiaire méthanol et autres solvants organiques tels que dichlorométhanes, chloroformes, acétonitrile, dioxane, dimethyl sulfoxyde, acétate d'éthyle, acétate de méthyle, tétrahydrofurane (THF). Des sels volatils tels que bicarbonate d'ammonium, acétate d'ammonium, chlorhyde d'ammonium,  
20 benzoate d'ammonium. De préférence, les agents d'expansion utilisés présentent une toxicité faible et pharmaceutiquement accessible.

Cela étant, selon un mode avantageux de réalisation donnant de bons résultats, on utilisera comme agent d'expansion l'acétone.

De même, pour le principe actif, on pourra choisir un cortico-  
25 stéroïde, tel que du dipropionate de beclométasone (BDP), comme illustré aux figures 2, 3 et 4 en présence le cas échéant, de phthalate d'acétate de cellulose (CAP) comme illustré à la figure 4.

Dans une autre variante, on a obtenu de bons résultats avec, comme principe actif, un bronchodilatateur, tel que du sulfate de salbutamol,  
30 en présence le cas échéant de CAP, comme illustré à la figure 6.

On pourra, par ailleurs, utiliser comme agents d'expansion des

gaz, et parmi ceux-ci le groupe de gaz choisi dans les gaz dissous notamment dioxyde de carbone, nitrogène, dans les agents produisant du gaz tels que carbonate, bicarbonate, acide carboxylique ainsi que leurs dérivés ou dans les agents produisant du nitrogène.

5 Il est également possible d'utiliser lesdits agents d'expansion sous forme liquide ou gazeuse en combinaison.

Il est ici à remarquer que, selon un autre mode de réalisation, on pourra prévoir une composition, sous une forme donnée, constituée de microparticules incluant un agent d'expansion résiduel.

10 Cela étant, le procédé de fabrication de particules microporeuses creuses consiste, après avoir notamment projeté ladite composition, à la refroidir en-dessous du point de solidification dudit au moins un agent d'expansion de manière à accroître le volume de la forme donnée et de créer des ruptures au niveau de la surface et/ou de la totalité de ladite  
15 forme donnée permettant d'obtenir la structure de la particule micro-poreuse creuse.

Pour ce faire, la composition a été projetée sur un intermédiaire froid présentant une température inférieure audit point de solidification dudit au moins agent d'expansion. Le refroidissement est réalisé  
20 notamment par congélation au moyen d'un gaz, avantageusement choisi parmi le groupe consistant en hydrogène liquide, azote liquide, argon liquide et, oxygène liquide.

Ainsi, en prenant l'exemple d'une composition comprenant l'acétone comme agent d'expansion, dont le point de solidification se situe à  
25 - 95,4°C, on pourra utiliser le gaz liquéfié azote à - 185,6°C. Le coefficient d'expansion de l'acétone est d'environ 108 %, le coefficient d'expansion étant calculé par la formule suivante :

$$\% \text{ expansion} : [(V_F - V_i) / V_i] \times 100$$

dans laquelle  $V_i$  représente le volume initial et  $V_F$  le volume final de l'agent  
30 d'expansion.

On pourra également utiliser les gaz liquéfiés azote avec

d'autres agents d'expansion et notamment le dichlorométhane dont le coefficient d'expansion est d'environ 20 % et le point de solidification se situe à - 95,1 °C, le méthanol dont le coefficient d'expansion est voisin de 36 % et le point de solidification est de - 97,5 °C ou encore l'eau gazeuse carbonée dont le coefficient d'expansion est voisin de 33 % et le point de solidification 0 °C.

Pour permettre d'accroître de manière suffisante le volume de ladite forme donnée, et pour permettre la création de ruptures au niveau de la surface et/ou de la totalité de ladite forme, il est nécessaire que l'agent d'expansion présente un coefficient d'expansion minimum. Ainsi à titre d'exemple, l'eau ne pourra être considérée comme un agent d'expansion, le coefficient d'expansion de l'eau proche de 2 % étant en effet relativement faible et insuffisant.

Il a été constaté que pour permettre d'obtenir une bonne structure de particules microporeuses creuses, il est avantageux d'utiliser un agent d'expansion dont le taux d'expansion est supérieur à 5 %.

Il est par ailleurs à remarquer que la très basse température obtenue par congélation affaiblit la résistance de la structure dudit principe actif, en la rendant plus cassante, la surface et/ou la totalité de cette dernière étant alors sujette à ruptures compte tenu de l'effort provoqué, de l'intérieur vers l'extérieur de la particule, ou inversement, par l'expansion dudit agent d'expansion.

Cela étant, il est tout à fait possible d'envisager d'ajouter à l'agent d'expansion et audit au moins principe actif d'autres solvants, tels que l'eau. Ainsi, la composition peut comprendre, par exemple, un mélange acétone-eau à 80 / 20 par unité de volume.

Il est également possible d'utiliser dans la composition au moins un excipient additionnel. Ledit excipient additionnel pourra notamment être destiné à permettre d'agir sur la densité, de retarder, commander ou cibler l'action dudit au moins un principe actif, il pourra s'agir par exemple d'un composé polymère.

Il est important de noter à ce niveau que le principe actif peut

être combiné de diverses manières avec ledit au moins un agent d'expansion et éventuellement ledit au moins un excipient additionnel. Il sera ainsi possible de dissoudre, d'émulsifier ou de mettre en suspension le principe actif, seul ou en combinaison, dans ledit au moins un agent d'expansion, et le cas échéant  
5 avec ledit au moins un excipient additionnel.

Par ailleurs, il est tout à fait envisageable de combiner ou un ou plusieurs principes actifs hydrophobique et hydrophilique, voire de prévoir leur combinaison avec d'autres excipients. Ainsi, dans un mode préféré, la composition comprend un composé agoniste à action courte bêta 2 associé à  
10 un anti-muscarénique tel que le salbutamol associé à du bromide d'ipatropium ; ou pheneterol associé à du bromide d'ipatropium. Une autre composition préférée pourra comprendre un composé agoniste à action courte beta 2 associé à un corticostéroïde tel que du salbutamol et du beclometasone. Une autre composition préférée pourra comprendre un  
15 composé agoniste à action longue beta 2 associé à un corticostéroïde tel que salmétérol et fluticasone ou formétérol et budesonide.

A ce sujet, par « Hydrophobique », il faut comprendre un matériau qui soit insoluble ou peu soluble dans l'eau. Dans le cas de la présente invention, il s'agit de principes actifs et/ou d'excipients qui peuvent  
20 avoir une solubilité en dessous de 10mg/ml, voire au dessous de 1mg/ml, et même en dessous de 0,01 mg/ml.

Par ailleurs, par « Hydrophilique », il faut comprendre un matériau qui soit très soluble dans l'eau et/ou capable de gonfler et former un gel. Dans le cas de la présente invention, il s'agit de principes actifs et/ou  
25 d'excipients qui peuvent présenter une sensibilité en milieu aqueux supérieure à 5mg/ml, voire supérieure à 50mg/ml, et même supérieure à 100 mg/ml ou plus.

De nombreux excipients sont envisageables et notamment à titre non limitatif l'excipient peut être un polymère non biodégradable,  
30 biodégradable ou bioérodible c'est-à-dire que le polymère se dégrade chimiquement ou enzymatiquement in vivo en de petites molécules non

toxiques.

Les polymères adaptés pour les applications citées peuvent être synthétiques, naturels et peuvent inclure notamment des cyclodextrines et dérivés de ceux-ci, caséinate de sodium, L -  $\alpha$  - phosphatidylcholine  
5 dipalmitoyl (DPPC), albumine sérum humain, phthalatate d'acétate de cellulose, phospholipides, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, cellulose d'éthyl, cellulose methyl hydroxypropyl, cellulose d'hydroxyethyl, cellulose d'hydroxypropyl, cellulose d'hydroxyethyl, cellulose de carboxymethyl, cellulose de methyl, butyrate d'acétate de cellulose, poloxamer, poly(acide lactique),  
10 poly(acide glycolique lactique), poly(lactide), poly(glycolide), poly(lactide coglycolide), poly(p-dioxanone), poly(caprolactone), polycarbonate, polyamide, polyanhydride, poly(alkylene alkylate), acide polyamino, polyhydroxyalkanoates, polypropylenefumarates, polyorthoester, polyacetal, polyacrylamide, polycyanoacrylate, polyalkylcyanoacrylates, ether de  
15 polyméthaphosphosphate, polyphosphazène, polyuréthane, polyacrylate, polyméthacrylate, poly(méthyl méthacrylate), poly(hydroxy éthyl méthacrylate – co méthyl méthacrylate), carbopol 934, acétate de vinyl-éthylène et autres acétates de cellulose acyl substitués ainsi que leurs dérivés, polystyrène, alcool de polyvinyl, pyrrolidone de polyvinyl, chlorure de polyvinyl, fluorure de  
20 polyvinyl, poly(vinyl imidazole), polyoléfine de chlorosulfonate, polyéthylène, glycol de polyéthylène, polypropylène, oxyde de polyéthylène, copolymère et les mélanges de ces derniers. De préférence, le polymère sélectionné est biocompatible et se dégrade ou s'érode in vivo pour former des petites molécules non toxiques. Plus préférentiellement, le polymère est biocompatible et  
25 pharmaceutiquement acceptable pour être délivré dans les voies respiratoires. Enfin, le polymère peut en plus d'être pharmaceutiquement acceptable comprendre des propriétés thérapeutiques. Un polymère particulièrement adapté pourra notamment inclure du phthalate d'acétate de cellulose (CAP) ou du phthalate d'acétate de cellulose hydroxypropyl, des médicaments  
30 polymères ou des polymères conçus génétiquement.

Le procédé de fabrication de particules microporeuses creuses

consiste, si besoin était, en outre à évacuer tout ou partie dudit au moins un agent d'expansion. Cette évacuation se fait notamment par évaporation à travers les pores réalisés lors de la rupture de la surface de ladite forme donnée de volume accru. On obtient ainsi, comme représenté aux figures 2, 3, 4 ou 6, des particules microporeuses creuses ne comportant qu'une quantité résiduelle voire nulle d'agent d'expansion.

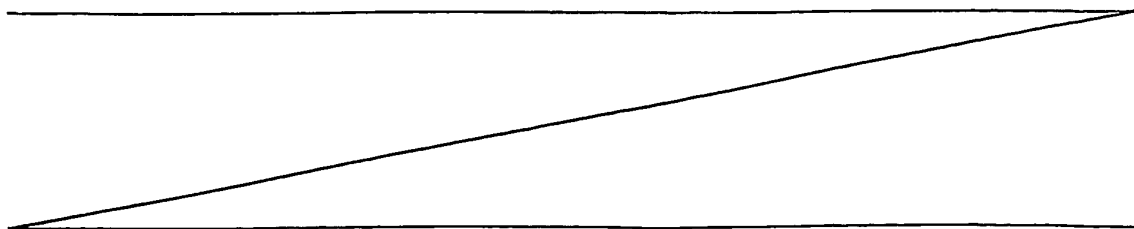
A cet égard, le procédé de fabrication peut comprendre en outre une étape supplémentaire dans laquelle on sèche lesdites particules microporeuses creuses obtenues. L'étape de séchage peut être réalisée à partir de toutes les techniques connues de l'homme du métier dans le domaine du séchage et notamment peut être réalisée au moyen d'un four classique, four à vide, séchoir en lit fluidifié ou moyen de soufflage.

Ladite étape de séchage comprend selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, une étape d'évaporation dudit au moins un agent d'expansion, permettant d'évaporer les résidus d'agents d'expansion non éliminés lors de l'étape d'évaporation à travers les pores de la structure et lors de l'étape précédente.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, l'étape de séchage peut également comprendre une étape de lyophilisation desdites particules microporeuses creuses.

Dans un mode de réalisation de l'invention, les particules microporeuses creuses obtenues sont d'un diamètre compris entre  $0,1 \mu\text{m}$  et  $2.000 \mu\text{m}$ , et avantageusement compris entre  $0,1 \mu\text{m}$  et  $100 \mu\text{m}$ , la densité des particules correspondant étant inférieure à  $0,5 \text{ g/cm}^3$  et jusqu'à  $0,0001 \text{ g/cm}^3$ .

On trouvera dans le tableau ci-dessous quelques exemples, en relation avec les figures en annexe, auxquels l'invention permet d'arriver :



Particule	Diamètre volumique moyen VMD ( $\mu\text{m}$ )	Densité ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	Surface spécifique $\text{m}^2/\text{g}$	Angle d'écoulement ( $\theta\text{e}$ )
figure 1	$3.17 \pm 0.38$	$0.168 \pm 0.002$	$3.538 \pm 0.01$	$70.00 \pm 5.00$
figure 2	$8.83 \pm 1.48$	$0.031 \pm 0.000$	$7.070 \pm 0.00$	$43.67 \pm 2.52$
figure 4	$7.06 \pm 1.02$	$0.0107 \pm 0.002$	$21.75 \pm 0.01$	$46.17 \pm 3.27$

Particule	Diamètre volumique moyen VMD ( $\mu\text{m}$ )	Densité ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	Surface spécifique ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	Angle d'écoulement ( $\theta\text{e}$ )
figure 5	$4.05 \pm 0.03$	$0.233 \pm 0.011$	$4.255 \pm 0.010$	$60.00 \pm 6.25$
figure 6	$6.02 \pm 1.12$	$0.0025 \pm 0.001$	$54.050 \pm 0.015$	$42.17 \pm 3.75$

Comme indiqué précédemment, lesdites particules microporeuses creuses pourront être utilisées dans la fabrication d'un médicament, notamment pour le traitement des maladies respiratoires.

A cette fin, lesdites particules microporeuses creuses obtenues par la mise en œuvre du procédé tel que précité seront administrées à l'aide d'un dispositif d'inhalation comportant lesdites particules microporeuses creuses.

Naturellement, d'autres modes de réalisation, à la portée de l'homme de l'art, auraient pu être envisagés sans pour autant sortir du cadre de l'invention défini par les revendications ci-après. A cet égard, il est bien évident que les particules microporeuses creuses pourront être utilisées seules en tant que telles, mais également en présence de diluants. Elles peuvent être utilisées telles quelles, cassées ou broyées également.

Les diluants sont utilisés pour améliorer la dispersion de la poudre dans le dispositif d'inhalation et/ou améliorer l'écoulement de la poudre et sa maniabilité. Parmi les diluants, on pourra citer notamment soit les mono-saccharides, tels que l'arabinose, xylitol et dextrose et monohydrates, soit les



di-saccharides, tels que le lactose, maltose et sucrose, soit les poly-saccharides, tels que les strachs, dextrans ou dextrans. De manière avantageuse, on pourra choisir comme diluant du lactose monohydrate dont la quantité à ajouter aux particules microporeuses de la présente invention sera

5 ajustée par l'homme de l'art, tel que par exemple pour que la quantité finale de la composition soit de 0,1 à 90% p/p.

## REVENDICATIONS

1. Procédé de fabrication de particules microporeuses creuses, notamment destinées à être inhalées ou tout autre application, caractérisé en ce que :

- 5                   - on prévoit une composition, sous une forme donnée, comprenant au moins un principe actif et au moins un agent d'expansion,
- on refroidit ladite composition en dessous du point de solidification dudit au moins un agent d'expansion de manière à accroître le volume de la forme donnée et de créer des ruptures au niveau de la surface
- 10 et/ou de la totalité de ladite forme donnée permettant d'obtenir la structure de la particule micro-poreuse creuse,
- on évacue tout ou partie dudit au moins un agent d'expansion.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel on projette

15 ladite composition, sous une forme donnée, sur un intermédiaire froid présentant une température inférieure audit point de solidification dudit au moins agent d'expansion.

3. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ledit au moins un agent d'expansion présente un coefficient d'expansion supérieur à 5 %.

20 4. Procédé selon les revendications 1 à 3, dans lequel ledit au moins un agent d'expansion est choisi parmi le groupe consistant en méthanol, dichlorométhane, acétone et le mélange de ces derniers.

5. Procédé selon les revendications 1 à 3 dans lequel ledit au moins un agent d'expansion est sélectionné parmi le groupe de gaz consistant

25 en dioxyde de carbone, nitrogène, carbonate, bicarbonate, acide carboxylique ainsi que leurs dérivés.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit principe actif est choisi parmi le groupe consistant en protéines, lipides, acide nucléique, peptide à chaîne courte,

30 corticostéroïdes, médicaments anti-inflammatoires, analgésiques, agents anti-néoplastiques, ou bronchodilatateurs.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit principe actif est un stéroïde choisi parmi le groupe consistant en budsonide, testostérone, progestérone, oestrogène, fluniquélide, triamcylone, béclo-métasone, bétamétasone, dexamétasone, 5 fluticasone, méthylprénysolone, prénysone et hydro-cortisone.

8. Procédé selon l'une la revendication 7, dans lequel le principe actif est du dipropionate de béclo-métasone (BDP).

9. Procédé selon la revendication 6, dans lequel ledit principe actif est un bronchodilatateur choisi parmi les composés ephedrine, 10 adrenaline, fenoterol, formoterol, isoprenaline, metaproterenol, phenylephrine, phenylpropanolamine, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, formoterol, terbutaline, isoeharine, tulobuterol, orciprenaline, ou (-)-4-amino-3,5-dichloro- $\alpha$ [[[6-[2-(pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzenemethanol.

10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel ledit principe 15 actif est du sulfate de salbutamol.

11. Procédé selon la revendication 2, dans lequel l'étape de projection est réalisée par une atomisation, sous forme de gouttelettes, de ladite composition.

12. Procédé selon la revendication précédente, dans lequel 20 l'atomisation est réalisée à l'aide de moyens pneumatiques ultrasoniques ou pressurisés, de buses, d'atomiseurs rotatifs, de moyens de soufflage, de générateurs à rotation élevée, de dispositifs de spray, d'aiguilles à jauge, de sèche-cheveux.

13. Procédé selon la revendication précédente, dans lequel le 25 gaz d'atomisation est choisi parmi le groupe consistant en dioxyde de carbone, nitrogène, argon, oxygène, air et mélange de ces derniers.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'étape de refroidissement est réalisée au moyen d'un gaz choisi parmi le groupe consistant en hydrogène liquide, azote liquide, 30 oxygène liquide.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel en outre on sèche lesdites particules par l'intermédiaire de moyens de soufflage, four, four à vide, séchoir en lit fluidifié.

5 16. Procédé selon la revendication 15, dans lequel l'étape de séchage comprend l'évaporation dudit au moins un agent d'expansion.

17. Procédé selon la revendication 15, dans lequel l'étape de séchage comprend la lyophilisation des particules.

10 18. Procédé selon l'une quelconque des revendications, dans lequel la composition comprend un mélange acétone / eau à 80 / 20 par unité de volume.

19. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la composition comprend en outre au moins un excipient additionnel.

15 20. Procédé selon la revendication 19, dans lequel ledit au moins un excipient additionnel est un composé polymère permettant d'agir sur la densité, de retarder, commander ou cibler l'action dudit au moins un principe actif.

20 21. Procédé selon la revendication 19 dans lequel ledit au moins un excipient additionnel est choisi parmi les composés suivants :  
cyclodextrines et dérivés de ceux-ci, caséinate de sodium, L -  $\alpha$  - phosphatidylcholine dipalmitoyl (DPPC), albumine sérum, phthalate d'acétate de cellulose, phospholipides, hydroxypropyl méthylcellulose phthalate, cellulose d'éthyl, cellulose méthyl hydroxypropyl, cellulose d'hydroxyethyl, cellulose d'hydroxypropyl, cellulose d'hydroxyethyl, cellulose de carboxyméthyl, cellulose  
25 de méthyl, butyrate d'acétate de cellulose, poloxamer, poly(acide lactique), poly(acide glycolique lactique), poly(lactide), poly(glycolide), poly(lactide coglycolide), poly(p-dioxanone), poly(caprolactone), polycarbonate, polyamide, polyanhydride, poly(alkylene alkylate), acide polyamino, polyhydroxyalkanoates, polypropylène fumarates, polyorthoester, polyacetal,  
30 polyacrylamide, polycyanoacrylate, polyalkylcyanoacrylates, éther de polyméthaphosphosphate, polyphosphazène, polyuréthane, polyacrylate,

polymethacrylate, poly(methyl methacrylate), poly(hydroxy ethyl methacrylate –  
co methyl methacrylate, carbopol 934, acétate de vinyl-éthylène et autres  
acétates de cellulose acyl substitués ainsi que leurs dérivés, polystyrène,  
alcool de polyvinyl, pyrrolidone de polyvinyl, chlorure de polyvinyl, fluorure de  
5 polyvinyl, poly(vinyl imidazole), polyoléfine de chlorosulfonate, polyéthylène,  
glycol de polyéthylène, polypropylène, oxyde de polyéthylène, copolymère et  
les mélanges de ces derniers, phtalate d'acétate de cellulose (CAP) et phtalate  
d'acétate de cellulose hydroxypropyl.

22. Particules microporeuses creusées obtenues par la mise en  
10 œuvre du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21,  
présentant des particules de taille comprise entre 0,1  $\mu\text{m}$  et 2000  $\mu\text{m}$  et de  
densité allant de 0,4  $\text{g/cm}^3$  à 0,0001  $\text{g/cm}^3$ .

23. Médicament, destiné à être administré par inhalation,  
comportant des particules microporeuses selon la revendication 22.

15 24. Utilisation desdites particules microporeuses creusées selon  
la revendication 22 dans la fabrication d'un médicament pour le traitement des  
maladies respiratoires.

25. Dispositif d'inhalation comportant des particules  
microporeuses creusées obtenues par la mise en œuvre du procédé selon l'une  
20 quelconque des revendications 1 à 21.

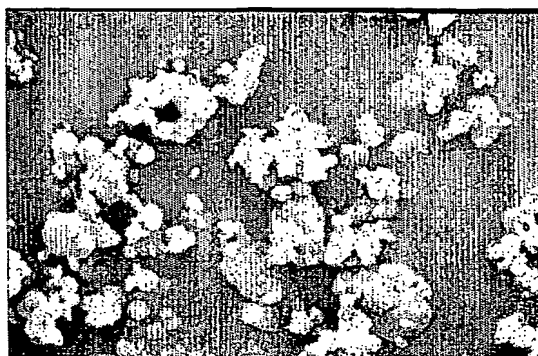


FIG. 1

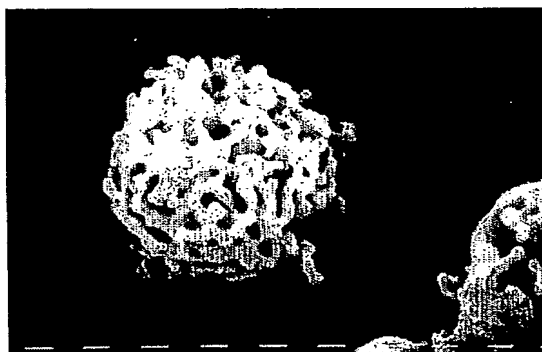


FIG. 2

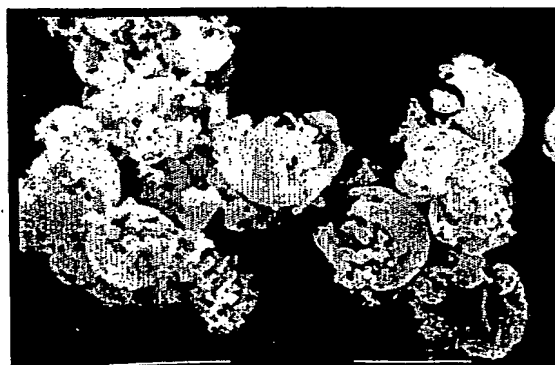


FIG. 3

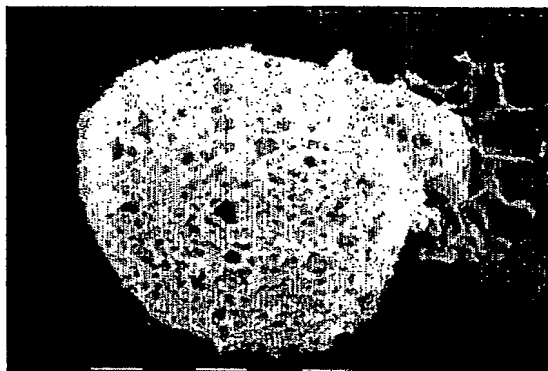


FIG. 4

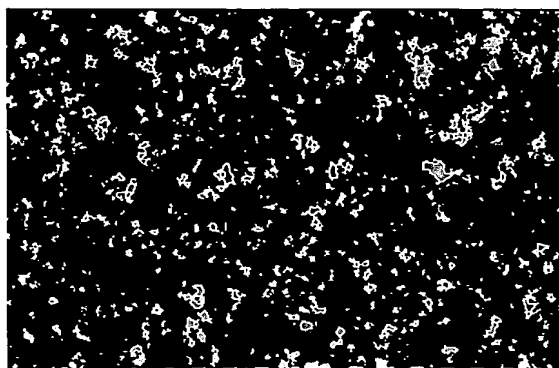


FIG. 5



FIG. 6

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/00102

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/16 A61K9/14 A61K9/72

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 90 13780 A (ENZYTECH, INC.) 15 November 1990 (1990-11-15)  page 10, line 18 -page 11, line 24 page 9, line 1 -page 10, line 1 ---	1-4, 6, 11, 12, 14-17, 19-23
X	WO 90 13285 A (ENZYTECH, INC.) 15 November 1990 (1990-11-15)  page 14; example 16 page 7 -page 8; example 1 ---	1-3, 6, 7, 11, 12, 14-17, 22
A	WO 00 59476 A (PHARMACEUTICAL DISCOVERY CORPORATION) 12 October 2000 (2000-10-12) the whole document -----	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 May 2003

Date of mailing of the international search report

20/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 03/00102

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9013780	A	15-11-1990	US 5019400 A AT 83310 T AU 621751 B2 AU 5530990 A CA 2030550 A1 DE 69000573 D1 DE 69000573 T2 DK 424516 T3 EP 0424516 A1 ES 2037563 T3 JP 7039338 B JP 3504389 T WO 9013780 A1	28-05-1991 15-12-1992 19-03-1992 29-11-1990 02-11-1990 21-01-1993 22-04-1993 11-01-1993 02-05-1991 16-06-1993 01-05-1995 26-09-1991 15-11-1990
WO 9013285	A	15-11-1990	AT 99546 T AU 620253 B2 AU 5635990 A CA 2030551 A1 DE 69005800 D1 DE 69005800 T2 DK 432232 T3 EP 0432232 A1 ES 2062530 T3 JP 7039339 B JP 4500527 T WO 9013285 A1	15-01-1994 13-02-1992 29-11-1990 02-11-1990 17-02-1994 19-05-1994 31-01-1994 19-06-1991 16-12-1994 01-05-1995 30-01-1992 15-11-1990
WO 0059476	A	12-10-2000	AU 4201900 A CA 2367131 A1 EP 1165050 A1 JP 2002540850 T WO 0059476 A1 US 2002193290 A1 US 6440463 B1	23-10-2000 12-10-2000 02-01-2002 03-12-2002 12-10-2000 19-12-2002 27-08-2002

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 03/00102A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K9/16 A61K9/14 A61K9/72

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  
WPI Data, PAJ, EPO-Internal, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 90 13780 A (ENZYTECH, INC.) 15 novembre 1990 (1990-11-15)  page 10, ligne 18 -page 11, ligne 24 page 9, ligne 1 -page 10, ligne 1 ----	1-4,6, 11,12, 14-17, 19-23
X	WO 90 13285 A (ENZYTECH, INC.) 15 novembre 1990 (1990-11-15)  page 14; exemple 16 page 7 -page 8; exemple 1 -----	1-3,6,7, 11,12, 14-17,22
A	WO 00 59476 A (PHARMACEUTICAL DISCOVERY CORPORATION) 12 octobre 2000 (2000-10-12) le document en entier -----	1-25

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 mai 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/05/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Benz, K

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der Internationale No

PCT/R 03/00102

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9013780	A	15-11-1990	US 5019400 A AT 83310 T AU 621751 B2 AU 5530990 A CA 2030550 A1 DE 69000573 D1 DE 69000573 T2 DK 424516 T3 EP 0424516 A1 ES 2037563 T3 JP 7039338 B JP 3504389 T WO 9013780 A1	28-05-1991 15-12-1992 19-03-1992 29-11-1990 02-11-1990 21-01-1993 22-04-1993 11-01-1993 02-05-1991 16-06-1993 01-05-1995 26-09-1991 15-11-1990
WO 9013285	A	15-11-1990	AT 99546 T AU 620253 B2 AU 5635990 A CA 2030551 A1 DE 69005800 D1 DE 69005800 T2 DK 432232 T3 EP 0432232 A1 ES 2062530 T3 JP 7039339 B JP 4500527 T WO 9013285 A1	15-01-1994 13-02-1992 29-11-1990 02-11-1990 17-02-1994 19-05-1994 31-01-1994 19-06-1991 16-12-1994 01-05-1995 30-01-1992 15-11-1990
WO 0059476	A	12-10-2000	AU 4201900 A CA 2367131 A1 EP 1165050 A1 JP 2002540850 T WO 0059476 A1 US 2002193290 A1 US 6440463 B1	23-10-2000 12-10-2000 02-01-2002 03-12-2002 12-10-2000 19-12-2002 27-08-2002